

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1960

THÈSE

N°

535

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Madeleine, Constance, Désirée MONSALLIER**

*Ancien Externe des Hôpitaux de Paris*

Née le 13 Juillet 1931, à BOUCEY (Manche)

---

*présentée et soutenue publiquement le*

---

**A PROPOS DES HYPERCORTICISMES  
CHEZ L'ENFANT**

---

Président : Monsieur JULIEN-MARIE (Professeur)

---

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne  
PARIS - VI°

1960

---



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1960

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Madeleine, Constance, Désirée MONSALLIER

Née le 13 juillet 1931 à Boucey (Manche)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

--

Présentée et soutenue publiquement  
le

--

A PROPOS DES HYPERCORTICISMES

CHEZ L'ENFANT

--

Président : Monsieur JULIEN-MARIE (Professeur)

--

D.P. TAIB  
8, rue Casimir-Delavigne  
PARIS  
1960.





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41553815\\_0010](https://archive.org/details/IA41553815_0010)

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCC (P), BULLIARD (H),  
 CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),  
 DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),  
 HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),  
 LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),  
 LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),  
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),  
 MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHEL (C),  
 STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN : ..... Léon BINET  
 Membre de l'Institut  
 ASSESSEUR : ..... Jean VERNE

### I.- PROFESSEURS

|                                                                  | MM.                   |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Anatomie .....                                                   | COEDIER (G)           |
| Anatomie (Ch. à titre personnel) .....                           | DELMAS (A)            |
| Anatomie pathologique .....                                      | DELARUE (J)           |
| Anesthésiologie .....                                            | BAUMANN (J)           |
| Bactériologie .....                                              | FASQUELLE (R)         |
| Biochimie médicale .....                                         | JAYLE (M.F)           |
| Biologie appliquée à l'Education<br>physique et aux Sports ..... | CHAILLEY-BERT (P)     |
| Biologie médicale .....                                          | FAUVERT (R)           |
| Cancérologie médicale et sociale .....                           | BERNARD (J)           |
| Clinique carcinologique .....                                    | REDON (H)             |
| Clinique cardiologique .....                                     | MOUQUIN (M)           |
| (Beaujon .....                                                   | SICARD (A)            |
| (Cochin .....                                                    | QUENU (J)             |
| Cliniques chirur- (Hôtel-Dieu .....                              |                       |
| gicales (Saint-Antoine .....                                     | GOSSET (J)            |
| (Salpêtrière .....                                               | MOULONGUET (P)        |
| Clinique de chirurgie infantile<br>et orthopédique .....         | FEVRE (M)             |
| Clinique chirurgicale orthopé-<br>dique et réparatrice .....     | MERLE d'AUBIGNE (R)   |
| Clinique de chirurgie cardio-<br>vasculaire .....                | de GAUDART d'ALLAINES |
| Clinique de chirurgie pleuro-<br>pulmonaire .....                | MATHEY (J)            |
| Clinique endocrinologique .....                                  | DECOURT (J)           |
| Clinique génétique médicale .....                                | LAMY (M)              |
| Clinique gynécologique .....                                     | FUNCK-BRENTANO (P)    |
| Clinique des maladies cutanées<br>et syphilitiques .....         | DEGOS (R)             |
| Clinique des maladies des enfants .....                          | CATHALA (J)           |

|                                                                                  |                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Clinique des maladies infectieuses                                               | MOLLARET (P)                     |
| Clinique des maladies mentales<br>et de l'encéphale                              | DELAY (J)                        |
| Clinique des maladies métaboli-<br>ques                                          | HAMBURGER (J)                    |
| Clinique des maladies du sang                                                    | MARCHAL (G)                      |
| Clinique des maladies du système<br>nerveux                                      | ALAJOUANINE (T)                  |
|                                                                                  | (Broussais..... GENNES (L. de)   |
|                                                                                  | (Cochin..... JUSTIN-BESANÇON (L) |
|                                                                                  | (Hôtel-Dieu..... BARIETY (M)     |
| Cliniques médicales                                                              | (Lariboisière..... SOULIE (P)    |
|                                                                                  | (Pitié..... DREYFUS (G)          |
|                                                                                  | (St-Antoine..... KOURILSKY (R)   |
| Clinique médicale d'hydrologie<br>thérap. et climatologie                        | DEBRAY (C)                       |
| Clinique médicale propédeutique                                                  | PASTEUR VALLERY-RADOT            |
| Clinique médico-sociale du dia-<br>bète sucré et des maladies de<br>la nutrition | DEROT (M)                        |
| Clinique de neuro-chirurgie                                                      | PETIT-DUTAILLIS (D)              |
|                                                                                  | (Baudelocque..... LACOMME (M)    |
| Cliniques                                                                        | (Port-Royal..... N...            |
| obstétricales                                                                    | (Tarnier..... VARANGOT (J)       |
| Clinique ophtalmologique                                                         | RENARD (G)                       |
| Clinique oto-rhino-laryngologique                                                | AUBRY (M)                        |
| Clinique de pédiatrie sociale                                                    | MARIE (J)                        |
| Clinique de pneumo-phtisiologie                                                  | BERNARD (E)                      |
| Clinique psychiatrique infantile                                                 | MICHAUX (L)                      |
| Clinique de puériculture                                                         | LELONG (M)                       |
| Clinique de rhumatologie médicale<br>et sociale                                  | COSTE (F)                        |
| Clinique stomatologique                                                          | DECHAUME (M)                     |
| Clinique therap.chirurgicale                                                     | SENEQUE (J)                      |
| Clinique therap.médicale                                                         | LEMAIRE (A)                      |
| Clinique urologique                                                              | FEY (B)                          |
| Electrophysiologie médicale                                                      | DJOURNO (A)                      |
| Embryologie                                                                      | GIROUD (A)                       |
| Histoire de la médecine et de<br>la chirurgie                                    | N...                             |
| Histologie                                                                       | VERNE (J)                        |
| Hygiène des collectivités                                                        | DEPARIS                          |
| (ch. à t. pers.)                                                                 |                                  |
| Hygiène et clinique de la pre-<br>mière enfance                                  | TURPIN (R)                       |
| Hygiène et médecine préventive                                                   | JOANNON (P)                      |
| Médecine du Travail                                                              | DESOILLE (H)                     |

|                                                                    |                 |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------|
|                                                                    | MM.             |
| Médecine légale.....                                               | PIEDELIEVRE-(R) |
| Parasitologie.....                                                 | GALLIARD (H)    |
| Pathologie chirurgicale.....                                       | COVELAIRE (R)   |
| Pathologie exotique.....                                           | LAVIER (G)      |
| Pathologie expérimentale et comparée.....                          | LENEGRE (J)     |
| Pathologie humorale et immunologie expérimentale ch. à t.pers..... | MERKLEN (F.P)   |
| Pathologie médicale.....                                           | N...            |
| Pathologie et therap.générales.....                                | GARCIN (R)      |
| Pharmacologie et matière médicale.....                             | CHEYMOL (J)     |
| Physiologie.....                                                   | EINET (L)       |
| Physiologie (ch. à t. pers.).....                                  | BARGETON (D)    |
| Physique médicale.....                                             | DOGNON (A)      |
| Radiologie médicale.....                                           | DESGREZ (H)     |
| Technique chirurgicale.....                                        | PAEEL (J)       |
| Thérapeutique.....                                                 | BROUET (G)      |

## II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

|                             |                         |
|-----------------------------|-------------------------|
|                             | MM.                     |
|                             | (CABROL (C)             |
| Anatomie.....               | (COUINAUD (C)           |
|                             | (OLIVIER (G)            |
|                             | ( GAUTHIER-VILLARS      |
|                             | ( (Melle P) pr/ s.ch.   |
|                             | ( BUSSER (F)            |
| Anatomie pathologique.....  | ( GOUYGOU (Ch)          |
|                             | ( ORCEL (L)             |
|                             | ( PAILLAS (J)           |
| Anesthésiologie.....        | VOURC'H (G)             |
|                             | (NEVOT (A) pr.s.ch.     |
|                             | (BARBIER (P)            |
| Bactériologie.....          | (CHRISTOL (D)           |
|                             | (TOURNIER (P)           |
|                             | ( DESGREZ (P)pr.s.ch.   |
| Biochimie médicale.....     | ( POLONOVSKI (J)m.conf. |
|                             | ( SCHAPIRA (G)m. conf.  |
| Biologie médicale.....      | BOURLIERE (F) m.conf.   |
|                             | (DENOIX (P)             |
| Carcinologie.....           | (MATHE (G)              |
| Dermato-Syphiligraphie..... | DUPERRAT (B)            |
| Electro-radiologie.....     | LEDOUX-LEBARD (G)       |
| Embryologie.....            | TUCHMANN-DUPLESSIS (H)  |
|                             | (BILSKI-PASQUIER (G)    |
| Hématologie.....            | (DAUSSET (J)            |
|                             | ( COUJARD (R) pr.s.ch.  |
| Histologie.....             | ( MAROIS (M)            |
|                             | ( RACADOT (J)           |

MM.

|                                |                                                                                                                                                              |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hydrologie .....               | CORNET (A)                                                                                                                                                   |
| Hygiène .....                  | (BOYER (J) pr.s.ch.<br>(CORRE-HURST (Mme L)                                                                                                                  |
| Maladies infectieuses .....    | (BASTIN (R)<br>(DUPONT (V)                                                                                                                                   |
| Médecine légale .....          | (DEROBERT (L) pr.s.ch.<br>(HADENGUE (A)<br>(FOURNIER (E)<br>(GUENIOT (M)                                                                                     |
| Médecine du travail .....      | ALBAHARY (C)                                                                                                                                                 |
| Neuro-chirurgie .....          | DAVID (M)                                                                                                                                                    |
| Neurologie .....               | LHERMITTE (F)<br>(GRANJON (A)<br>(HERVET (E)<br>(LE LORIER (G)                                                                                               |
| Obstétrique .....              | (MORIN (P)<br>(MUSSET (R)<br>(ROBEY (M)<br>(THOYER-ROZAT (J)                                                                                                 |
| Ophthalmologie .....           | (BREGEAT (P)<br>(SARAUX (H)<br>(JUDET (R)                                                                                                                    |
| Orthopédie .....               | (RAMADIER (J)                                                                                                                                                |
| Oto-rhino-laryngologie .....   | DEBAIN (J)<br>(BRUMPT (LC) pr.s.ch.                                                                                                                          |
| Parasitologie .....            | (CHABAUD (A)<br>(BARCAT (J)<br>(BINET (J.P.)<br>(CAUCHOIX (J)<br>(CHATLIN (C.L.)<br>(DUBOST (Ch)<br>(DUBOST (Cl)<br>(FAUREL (J)                              |
| Pathologie chirurgicale .....  | (FLABEAU (F)<br>(GERMAIN (A)<br>(LAURENCE (G) agr.pers.<br>(LORTAT-JACOB (J.L)<br>(LOYGUE (J)<br>(MERCADIER<br>(PERROTIN (J)<br>(ROBERT (H)<br>(THOMERET (G) |
| Pathologie exotique .....      | SCHNEIDER (J)<br>(CROSNIER (J)                                                                                                                               |
| Pathologie expérimentale ..... | (HARTMANN (L)<br>(LOEPER (J)<br>(MAURICE (J)                                                                                                                 |

|                               |                          |
|-------------------------------|--------------------------|
|                               | MM.                      |
| Pathologie expérimentale..... | (PLAS (F)                |
|                               | (RICHET (G)              |
|                               | ( AUSSANNAIRE (M)        |
|                               | ( BOUR (H)               |
|                               | ( BOUVIER (J)            |
|                               | ( BOUVRAIN (Y)           |
|                               | ( BRICAIRE (H)           |
|                               | ( BRISSAUD (H)           |
|                               | ( BROCARD (H)            |
|                               | ( BUGE (A)               |
|                               | ( CASTAIGNE (P)m.conf.   |
| Pathologie médicale.....      | ( CATINAT (J)            |
|                               | ( CONTAMIN (F)           |
|                               | ( COURY (C)              |
|                               | ( FREZAL (J)             |
|                               | ( HOUSSET (E)            |
|                               | ( LAROCHE (Cl)           |
|                               | ( LESOBRE (R)            |
|                               | ( MACREZ (C)             |
|                               | ( NICK (J)               |
|                               | ( PEQUIGNOT (H)m.conf.   |
|                               | ( ROYER (P)              |
|                               | ( WOLFROMM (R)           |
|                               | (JOSEPH (R)              |
|                               | (MANDE (R)               |
| Pédiatrie-Puériculture.....   | (MOZZICONACCI (P)        |
|                               | (POLONOVSKI (C)          |
|                               | (ROSSIER (A)             |
|                               | ( LEVY (Melle J)pr.s.ch. |
| Pharmacologie.....            | ( BOISSIER (J)           |
|                               | ( LECHAT (P)             |
|                               | (PARROT (J) pr.s.ch.     |
| Physiologie.....              | (DEJOURS (P)             |
|                               | ( GOUGEROT (L) m.conf.   |
| Physique médicale.....        | ( KELLERSHON             |
| Pneumo-ptisiologie.....       | KREIS (B)                |
| Psychiatrie.....              | PICHOT (P)               |
| Psychiatrie infantile.....    | DUCHE (D)                |
| Rhumatologie.....             | DELBARRE (F)             |
|                               | (CERNEA (P)              |
| Stomatologie.....             | (CHAPUT (Mme A)m.c.agr.  |
|                               | (GRELLET (M)             |
|                               | ( CHASSAGNE (P)          |
| Thérapeutique.....            | ( LAMOTTE (M)            |
| Urologie.....                 | QUENU (L)                |

### III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.

MM.

|          |                 |                   |                 |
|----------|-----------------|-------------------|-----------------|
|          | (ABOULKER (P)   | Clinique neuro-   |                 |
|          | (AMELINE (A)    | rhumatol.....     | SEZE (S. de)    |
|          | (HUGUIER (J)    |                   | (GRASSET (J)    |
| Clinique | (LEGER (L)      |                   | (LEPAGE (F)     |
| chirurg. | (OLIVIER (C)    | Clinique obsté-   | (MAYER (M)      |
|          | (PADOVANI (P)   | tricale.....      | (MERGER (R)     |
|          | (POILLEUX (F)   |                   | (RAVINA (J)     |
|          | (ROUX (M)       | Clinique oph-     | ( DESVIGNES (P) |
|          | (VERNE (J.M.)   | talmologique (    | OFFRET (G)      |
|          | ( HAGUENEAU (J) | Clinique oto-     |                 |
|          | ( pr.s.ch.      | rhino-laryng..... | MADURO (R)      |
| Clinique | ( BOUDIN (G)    | Clinique pédia-   |                 |
| médicale | ( CONTE (M)     | trique et pué-    |                 |
|          | ( DOMART (A)    | riculture.....    | LAPLANE (R)     |
|          | ( MILLIEZ (P)   | Clinique psy-     |                 |
|          | ( PERRAULT (M)  | chiatrique.....   | BARUK (H)       |
|          | ( RAMBERT (P)   | Clinique uro-     |                 |
|          | ( THIEFFRY (S)  | logique.....      | KUSS (R)        |
|          | ( TURIAF (J)    |                   |                 |

### IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

|                              |                  |              |
|------------------------------|------------------|--------------|
| Bactériologie.....           | MM. HAUDUROY (P) | pr.s.ch.     |
| Biochimie médicale.....      | ETTORI (J)       | pr.à t.pers. |
| Pathologie chirurgicale..... | RUDLER (J)       | pr.s.ch.     |

|                                                                 |                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Secrétaire général de la Faculté.....                           | M. LENA (J)                                                       |
| Secrétaires.....                                                | Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G)                           |
|                                                                 | Melle HURE (A)                                                    |
| Conservateur, chargé de la direction<br>de la Bibliothèque..... | M. le Dr. HAHN (A)                                                |
| Conservateurs                                                   | Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A-M)                                |
| Bibliothécaires                                                 | Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H),<br>LE NOIR (G), QUIEVREUX (E) |

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents.



A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE

Professeur de Pédiatrie sociale à la  
Faculté de Médecine de Paris,  
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand  
honneur d'accepter la  
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse  
reconnaissance.

A mes Maîtres d'Externat,

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine  
et des Hôpitaux de Paris,

A Messieurs les Membres de mon  
Jury de Thèse.

A PROPOS DES HYPERCORTICISMES

CHEZ L'ENFANT

- : -



## INTRODUCTION

-:-

Les états pathologiques susceptibles d'être provoqués par un hyperfonctionnement du cortex surrénal sont connus depuis longtemps déjà, mais il a fallu que des documents anatomo-pathologiques, opératoires et surtout nécropsiques, et plus encore des moyens d'exploration fonctionnelle et des méthodes de dosages biologiques fractionnés puissent s'accumuler, ces dernières années pour que la notion d'hypercorticisme puisse trouver son véritable sens.

Il est bien évident, en effet, que l'hypersecrétion hormonale de la cortisurrénale peut survenir dans des conditions étiologiques fort différentes, qui vont des formes fonctionnelles et spontanées, aux conséquences d'une hyperplasie simple, diffuse du cortex, jusqu'à la formation de tumeurs, adénomes bénins, et même cancers. Il est non moins évident que cette hypersécrétion corticosurrénale peut être globale, ou fractionnée, et que selon la participation des récepteurs, elle donnera des tableaux pathologiques différents. C'est pourquoi actuellement il est plus conforme à la réalité des faits observés, de parler des hypercorticismes, et non pas de l'hypercorticisme, qui perd ainsi son unicité.

Par ailleurs, on a longtemps considéré comme synonyme d'hypercorticisme la maladie, le

syndrome de Cushing. Mais ici encore, des rectifications de définition ont dû être apportées à un terme qui désigne plus un état pathologique que la cause dont il relève. Si, en effet, on a longtemps considéré le syndrome de Cushing comme d'origine obligatoirement hypophysaire, on sait aujourd'hui qu'une hyperfonction surrénalienne directe, sans intermédiaire hypophysaire peut le déterminer. Mais en outre, un syndrome d'hypercorticisme type Cushing a pu être observé en dehors de lésions organiques, hypophysaires ou corticosurrénales, et l'on a parlé de formes fonctionnelles, spontanées.

Dans le cas particulier de l'hypercorticisme chez l'enfant, ces étiologies se retrouvent également, mais l'hyperplasie corticosurrénale, lorsqu'elle est congénitale ou précoce, prépubertaire, peut parfois donner des tableaux de pseudo-hermaphrodisme qu'il faut également connaître.

Enfin, non moins intéressantes sont les formes fractionnées, qui ne réalisent pas un hypercorticisme complet, un syndrome de Cushing, mais des syndromes humoraux dont l'aldostéronisme primaire n'est pas des moins intéressants, et qui ne sont que de connaissance récente.

Endocrinologistes et pédiatres se sont particulièrement occupés, ces dernières années, des hypercorticismes de l'enfance et nous voudrions ici citer quelques noms, quelques dates, quelques travaux, qui, depuis une dizaine d'années, ont jalonné l'évolution des idées sur la question qui nous occupe.

J. WEILL et J. BERNFELD ont décrit en 1950 chez les enfants obèses un syndrome "para-Cushing" ; ces mêmes auteurs devaient, en 1956, reprendre l'ensemble du problème des hypercorticismes fonctionnels de l'enfant.

En 1952, R. SACREZ et ses collaborateurs ont publié le cas d'un syndrome de Cushing observé chez un garçon de 12 ans d'origine vraisemblablement centrale. C'est également à une réaction méningée ourlienne qu'il faut attribuer l'hypercorticisme décrit par CHEVAT et MERLEN, en 1953. BERNHEIM et WERTHEIMER, en 1954, ont consacré une étude sur les syndromes d'hyperfonction corticosurrénale par tumeurs chez l'enfant. ANDREOLI s'attache surtout au pseudo-hermaphrodisme femelle, tandis que PIERRET et collaborateurs, à propos d'une observation, désignent par le terme d'hypercorticisme fonctionnel les formes dans lesquelles aucune formation tumorale, bénigne ou maligne, ne peut être constatée et rendue responsable du déséquilibre hormonal. HOOFT étudie en 1955 quatre cas d'hyperplasie congénitale des surrénales avec hyperfonctionnement cortical. PRADER en 1956 parle de syndromes corticosurrénaux de l'enfant. C'est un cancer de la corticosurrénale qui a été à l'origine du syndrome de Cushing observé par GUIN et GILBERT chez un enfant.

JULIEN-MARIE et H. BRICAIRE ont rapporté en 1957 une observation concernant un garçon de 7 ans atteint d'un hypercorticisme métabolique spontané, acquis, réalisant le syndrome de Cushing au complet. C'est au contraire un adénome corticosurrénal bénin qui déclencha chez le malade de TURPIN et GAUDART d'ALLAINES un état d'hypercorticisme, guéri par l'intervention, (1958). KRAUSS et KRAINICK ont vu se réaliser, toujours en 1958, un syndrome de Cushing complet chez une petite fille de 18 mois. Cancer corticosurrénal encore, constatent JACKSON, ZILBERG et collaborateurs, chez un enfant pré-

sentant cliniquement un syndrome de Cushing et biologiquement un hyperaldostéronisme.

Nouvelle observation de syndrome de Cushing chez un nourrisson, décrite en 1958 par GOLD-BLATT et SNAITH. Puis BIRKE et collaborateurs rapportent un cas familial d'hyperplasie corticosurrénale congénitale.

SLATER et GEIGER, en 1959, constatent chez un enfant un état d'hyperaldostéronisme hypertensif bénéficiant de la surrénalectomie bilatérale totale. C'est également un cas d'aldostéronisme primaire que KRETCHMER a vu apparaître chez un enfant âgé de 9 ans.

Le cas de GILBERT-DREYFUS et collaborateurs est intéressant en ce qu'il concerne un cas d'hypercorticisme congénital par anomalie de la 11-bêta hydroxylase.

DESIGNOLLE a consacré sa thèse, soutenue à Paris, en 1959, aux obésités avec hypercorticisme autour de la puberté. Citons encore une hyperplasie virilisante des surrénales chez deux jumeaux monozygotes, observée par SCHNEEBERG et STEINBLRG.

L. de GENNES, H. BRICAIRE et L. MOREAU, dans leur étude consacrée aux insuffisances surrénales infracliniques ou frustes, ont beaucoup fait avancer la question qui nous occupe, en montrant la fragilité de l'équilibre de la fonction surrénalienne, dont les troubles peuvent demeurer longtemps latents, pour brusquement s'affirmer à la suite d'un facteur déclenchant ou favorisant. Ce qui est vrai pour l'insuffisance l'est certainement également pour l'hyperfonction des surrénales, médullaires et corticales.

Enfin tout récemment, en mars 1960, H. BRICAIRE et ses collaborateurs ont attiré l'atten-

tion sur une étiologie nouvelle des syndromes d'hypercorticisme, à savoir la tuberculose sous traitement chimio-antibiotique. L'isoniazide semble en particulier retentir sur l'équilibre endocrinien et être responsable, sur un terrain fragilisé, de certains syndromes de Cushing, autrefois rares chez le tuberculeux, et actuellement en recrudescence : cet aspect des hypercorticismes nous intéresse ici d'une part parce qu'il semble logique d'invoquer une action centrale, dont nous n'avons justement que peu d'exemples, d'autre part parce que le syndrome de Cushing chimiothérapique antituberculeux paraît surtout le fait de sujets jeunes, adolescents, voire même enfants, le facteur jeune âge paraissant aux auteurs un facteur favorisant cette complication.

o

Nous nous proposons donc d'envisager ici successivement :

- les hypercorticismes fonctionnels, sans lésion organique décelable ;
- les hypercorticismes d'origine centrale ;
- les hypercorticismes secondaires à une atteinte du cortex surrénal ;
- hyperplasie simple, diffuse ;
- adénome bénin ;
- ou cancer.

C'est pour la simplification de notre exposé que nous avons choisi cette classification étiologique, d'autant plus qu'elle comporte également une notion, celle de l'orienta-

tion de la thérapeutique. Mais le tableau clinique provoqué par l'hypercorticisme ne dépend pas forcément de la variété étiologique du trouble hormonal, et beaucoup plus de son intensité et de la catégorie de la sécrétion corticosurrénale qui a été ainsi augmentée quantitativement.

-:-

- II -

LES HYPERCORTICISMES FONCTIONNELS

-:-

Chez l'enfant, il est possible de voir apparaître un hypercorticisme spontané, fonctionnel, dit encore métabolique.

En 1955, nous avons relevé une observation concernant une petite fille de 11 ans, chez qui, depuis trois ans, s'est développée une obésité importante, portant le poids à 79,200 kg.

Cette obésité connaît une localisation facio-tronculaire, et devait s'accompagner par la suite de divers signes évoquant le diagnostic de syndrome de Cushing :

- existence de vergetures pourpres,
- présence d'une discrète pilosité axillaire et pubienne,
- apparition d'une hypertension artérielle modérée, à 16/7.

On pratique donc des examens biologiques, et le dosage pluri-hormonal urinaire confirme le diagnostic clinique : 17-cétostéroïdes : 11 mg/24 heures au lieu de 4 mg/24 heures ; corticoïdes totaux : 14 mg/ 24 heures au lieu de 5 mg / 24 heures, avec la technique de Gornall.

Mais il n'existe aucun signe clinique ou paraclinique de tumeur hypophysaire ou surrénalienne. Par contre, l'excrétion des 17-cé-

tostéroïdes porte essentiellement sur la fraction C. de Jayle, puisqu'on la trouve au taux de 87 p. 100 du total des 17-cétostéroïdes, au lieu de 28 p. 100 normalement.

Il s'agit donc d'un hypercorticisme fonctionnel du type métabolique pur, confirmé d'ailleurs par les épreuves de l'ACTH et à la cortisone, chez une fillette en période pré-pubertaire.

Pour J. WEILL et Mme J. BERNFELD, les hypercorticismes fonctionnels de l'enfant sont fréquents, alors que l'hyperfonctionnement surrénal lié à une tumeur ou à une hyperplasie simple et diffuse est rare à cet âge. L'hyperactivité du cortex surrénal s'est traduite classiquement, chez les malades de ces auteurs par l'apparition, à la période pubertaire, d'une obésité facio-tronculaire, de vergetures, d'un syndrome génital variable, de troubles de la régulation glucidique. Ces perturbations sont transitoires, et régressent spontanément.

L'observation rapportée par JULIEN-MARIE, H. BRICAIRE et J. SALET concerne également un syndrome de Cushing chez un enfant de sept ans ; le début a consisté en une obésité et une hypertrichose sans macrogénitosomie.

L'exploration endocrinienne humorale montre alors un hyperfonctionnement corticosurrénal important, et, surtout, une hypersensibilité réactionnelle de la surrénale à l'ACTH : ce qui selon KLOTZ, élimine une origine haute du syndrome, puisque chez les sujets dont le taux sanguin d'ACTH est déjà élevé, la surcharge de 25 mg d'ACTH exogène modifie peu la sécrétion surrénale. Il faut cependant retenir avec H. BRICAIRE que l'hypersensibilité surrénale à l'ACTH fait également partie des syndromes de Cushing d'origine hypophyso-diencéphalique. Nous y reviendrons à propos des

hypercorticismes d'origine centrale chez l'enfant.

Pour revenir à l'observation de JULIEN-MARIÉ, on pratique un rétropneumopéritoine et une exploration chirurgicale, qui établissent qu'il ne s'agit pas d'un hyperfonctionnement d'origine tumorale, mais d'une hyperplasie surrénale simple. Un essai de freinage par les androgènes, puis par la Delta-Cortisone échoue et l'on décide alors de pratiquer en deux temps une surrénalectomie bilatérale subtotala dont les résultats biologiques ont été bons ; mais l'avenir n'en reste pas moins grevé par les risques d'une rechute.

Dans l'observation de GILBERT-DREYFUS et collaborateurs enfin, on peut parler d'une forme fonctionnelle dont l'examen biologique a été très poussé, puisque le trouble a pu être attribué à une anomalie de la 11-bêta-hydroxylase et que les métabolites hydrogénés, ont été identifiés : il s'agit ici d'un hypercorticisme congénital avec macrogénitosomie précoce et hypertension observées chez un petit garçon âgé de six ans. Une étude détaillée des stéroïdes a été entreprise à partir du plasma artériel sous ACTH, et aussi à partir d'un pool de six jours d'urine. Des techniques variées ont été mises en oeuvre : séparations chromatographiques sur colonne de Silicagel sur papier, système ZAFFARONI-BUSH ; identification par les  $R_s$ , points de fusion, pv rotatoire par des microréactions qualitatives, par analyses spectrales dans l'ultra-violet et dans l'infra-rouge pour  $H^4S$ . Les résultats ont été les suivants :

1 - dans le plasma, présence de quantités massives des composés S. DOC et B, alors

qu'on n'a pu déceler ni F, ni E.

2 - dans les urines, présence des métabolites hydrogénés de S. DOC, B, A et une faible proportion des dérivés hydrogénés de F et E.

La 11-bêta-hydroxylation est certainement déficiente dans le cas du composé S qui, ne pouvant se transformer en F, s'est accumulé dans le plasma, mais pour GILBERT-DREYFUS, cette déficience est particulière, car elle n'intéresse pas le composé DOC qui peut donner du composé B en quantité importante.

Dans ces divers cas, la symptomatologie a été nette et généralement complète, obésité facio-tronculaire, vergetures pourpres, pilosité anormale, et, lorsqu'elle a été pratiquée, épreuve à l'ACTH donnant une réponse "supraphysiologique". L'hypertension peut être modérée, ou très accentuée. L'acné est un signe plus inconstant. Enfin le psychisme subit également des altération variables, allant de la simple euphorie aux grandes manifestations pathologiques. Mais en l'absence de lésion organique, ce trouble tout fonctionnel a en effet toutes les chances d'être rapidement réversible. Dans les formes d'origine centrale ou corticosurrénale lésionnelle, la symptomatologie est évidemment persistante aussi longtemps que la cause organique demeure.

- III -

LES HYPERCORTICISMES  
D'ORIGINE CENTRALE

-:-

Le facteur neurologique central peut emprunter bien des formes, lésion localisée ou diffuse, toxique, infectieuse, tumorale. Nous ne retiendront pas ici les hypercorticismes secondaires à un adénome hypophysaire, Cushing classique de la première description, et sur lesquels il ne reste plus grand chose à ajouter.

Par contre, nous avons trouvé des étiologies centrales plus rares et qui néanmoins méritent d'être retenues.

R. SACREZ et ses collaborateurs ont rapporté en 1952, l'observation très détaillée d'un syndrome de Cushing chez un garçon de 12 ans. L'existence d'un déficit intellectuel constaté chez lui dès les premières années de la vie, devait faire envisager la possibilité d'un syndrome de Cushing, secondaire à une atteinte cérébrale diffuse.

H. CHEVAT, J.L. MERLEN et SAUVAGET ont observé un syndrome de Cushing post-ourlien. Le syndrome cliniquement typique a été objectivé par une augmentation importante, à 0,8 % des 11-oxycorticostéroïdes dans les urines. Il existait en outre un syndrome

infundibulo-végétatif, associant l'irritabilité, la sub-anxiété, la tendance à la somnolence, une hypersudation au niveau des extrémités, enfin un dérèglement thermique. S'appuyant sur cette symptomatologie, les auteurs pensent pouvoir invoquer une atteinte diencéphalo-hypophysaire, dont un processus méningé ourlien aurait été le *primum movens*, selon la théorie de SELYE. Pourtant, ni le traitement anti-infectieux, ni la radiothérapie hypophysaire, ne devaient donner de résultats thérapeutiques.

H. BRICAIRE et ses collaborateurs viennent de revenir sur une étiologie signalée de façon fragmentaire ces dernières années, sans qu'une étude d'ensemble profonde lui ait été consacrée : le traitement chimiothérapie-antibiotique de la tuberculose pulmonaire.

En phtisiologie, avant l'ère antibiotique, on a bien signalé quelques cas isolés de Cushing venant compliquer une tuberculose ; mais il était difficile de distinguer s'il s'agissait d'associations morbides fortuites, ou de faits ayant entre eux une relation de causalité, voire une origine commune.

Depuis les antibiotiques, et plus particulièrement depuis l'emploi de l'isoniazide, il semble que les cas de Cushing se soient multipliés chez les tuberculeux. Des observations ont été publiées en Allemagne, en Italie, et entre octobre 1956 et mars 1959, sur 590 malades traités par le repos et les antibiotiques, H. BRICAIRE a isolé onze fois un syndrome d'allure d'hypercorticisme surrénalien, caractérisé par :

- une augmentation pondérale rapide,
- une répartition particulière du tissu adipeux, au niveau de la face et des

racines des membres,

- des vergetures pourpres, localisées surtout aux fesses et aux cuisses,

Or, les onze malades de BRICAIRE étaient jeunes, et sur 5 cas donnés en détail, nous relevons des âges entre 15 et 19 ans.

L'observation de la malade âgée de 15 ans nous intéresse particulièrement, puisqu'il s'agit d'un hypercorticisme péripubertaire, sans lésion organique, tumorale, et qu'une atteinte diencéphalique, donc centrale, par l'I N H a été mise en cause.

Voici un résumé de cette observation :

Une malade de 15 ans est hospitalisée pour des lésions non-homogènes apicales bilatérales, le virage ayant eu lieu à l'âge de 4 ans et traité par 22 g de streptomycine. Des tomographies révèlent actuellement une lésion excavée du sommet droit. On donne la streptomycine : un gramme, un jour sur trois ; du P A S, buccal un jour, intraveineux le lendemain, etc... et l'I N H à la dose de 0,25 g par jour par voie buccale. L'état général s'améliore, l'expectoration se négative, les lésions se nettoient rapidement ; le poids augmente de 9 kg en 5 mois, réalisant une obésité facio-tronculaire, tandis que la face devient rougeaude, cushingoïde et qu'une chute partielle des cheveux se produit.

Après quatre mois de traitement, des vergetures pourpres apparaissent sur la face interne des cuisses et sur les hanches, sans modification de la tension artérielle. Les radiographies de la selle turcique et de la colonne lombaire sont négatives. Le taux d'I N H libre est de Ogama, 7, trois heures après la prise d'un comprimé à 0,05 d'I N H ;

l'hyperglycémie provoquée donne une courbe normale, sans glycosurie ; la natrémie est à 3,39 g et la kaliémie à 0,220 p. 100. Un test de Thorn donne les résultats suivants :

|                                                 | 17-CS | 17-OH | créatinine |
|-------------------------------------------------|-------|-------|------------|
| Avant ACTH                                      | 7,5   | 7,3   | 0,98       |
| Après ACTH : 25 mg intra-veineux en huit heures | 11    | 28,6  | 1,06       |

Le traitement n'en est pas moins poursuivi : à aucun moment il n'y a eu de troubles des règles. Les clichés pulmonaires montrent des nodules cicatriciels. Les vergetures pâlisent, le visage perd sa rondeur, le poids diminue, on poursuit toujours l' I N H.

Ainsi un syndrome endocrinien est apparu quatre mois environ après le début d'un traitement pour tuberculose pulmonaire, avec : obésité facio-tronculaire, vergetures pourpres, réponse à l'ACTH nettement supraphysiologique ; puis ce syndrome de Cushing s'estompa malgré la poursuite du traitement.

Dans cette étiologie particulière, divers mécanismes sont en cause :

- action antivitaminique B<sub>6</sub> de l'I N H, donc possibilité d'une entrave par l'I N H du catabolisme des hormones surrénales, dont la destruction par le foie serait freinée, par déficience en vitamine B<sub>6</sub>,

- par aussi, effet d'excitation diencephalique directe exercée par l' I N H ; ce

dernier, par compétition avec la vitamine B<sub>6</sub> entrave l'action de la mono-amino-oxydase, perturbe le métabolisme de la sérotonine ; et l'on connaît de nombreuses observations établissant les troubles neuro-psychiques provoqués par l' I N H.

Hypothèse peut-être fragile, mais à laquelle il faut opposer dans les observations de Cushing par I N H, la grande fréquence de troubles mineurs d'origine indiscutablement hypothalamique :

- troubles du sommeil,
- de la glycémie,
- de l'appétit,
- du poids,
- du caractère,
- phénomènes neuro-végétatifs divers.

Pour H. BRICAIRE, l'I N H "interviendrait donc à l'échelon diencephalique provoquant une hyperstimulation corticotrope, voire une hypersensibilité du cortex surrénal à sa propre stimuline". Il s'agirait donc bien là du mécanisme pathogénique qui préside à l'apparition du syndrome de Cushing d'origine haute.

"En résumé, il semble légitime de penser que les hypercorticismes étudiés ici constituent l'un des aspects des troubles d'origine centrale imputables à l'I N H, le jeune âge semblant favoriser ce mode de réaction particulière de l'organisme".

Outre le tableau clinique, d'ailleurs, la formule stéroïdienne statique et dynamique semble très proche de celle qui est observée dans les syndromes de Cushing classiques, d'origine hypophyso-hypothalamique, en particulier l'hyperréactivité de la cortico-surrénale présentée après l'injection d'épreuve d'ACTH.

- IV -

LES HYPERCORTICISMES SECONDAIRES

A UNE HYPERPLASIE CORTICOSURRENALE

-:-

n°.

La nature des hyperplasies surrénaliennes chez l'enfant a donné lieu à maintes recherches, d'autant plus que ces formes sont congénitales et souvent aussi familiales.

C'est ainsi que l'observation de SCHNEEBERG concerne deux jumelles monozygotes, chez qui l'hyperplasie était congénitale à en juger par la précocité de ses manifestations virilisantes : à l'âge de 3 ans, on trouvait une hypertrophie clitorienne ; à 4 ans, l'apparition des premiers poils pubiens, puis à 5-6 ans, une accélération de la croissance, avec toison axillaire et pubienne, et bientôt hirsutisme, virilisation et enfin acné vers 6-7 ans.

Hospitalisées à l'âge de 7 ans et demi, les petites malades, qui en paraissaient alors 12, présentaient une acné très intense, une voix grave, une pilosité de femme adulte des stries incolores sur les racines des membres inférieurs, une hypertrophie clitorienne importante avec pseudo-gland. Un examen génital montra un vagin et un urètre normaux ; la détermination de la chromatine cellulaire donna une proportion concernant le sexe féminin. On porte le diagnostic d'hyperplasie surrénalienne virilisante,

confirmé par le syndrome biologique : augmentation du taux des 17- céstostéroïdes et du pregnanetriol dans les urines. On met en oeuvre un traitement par les corticostéroïdes, avec d'ailleurs beaucoup de difficultés au début, les injections intra-musculaires d'hydrocortisone retard, l'administration buccale de prednisone, de fluórohydrocortisone, de méthylprednisolone ne supprimèrent pas de façon nette la production d'androgènes, mais réalisèrent un syndrome de Cushing. On put finalement obtenir la suppression de l'hyperfonction surrénalienne avec l'injection, un jour sur deux, de 25 mg de cortisone ou de 8 mg de prednisone, sans effets secondaires. L'apparition d'une hyperplasie surrénale congénitale virilisante chez deux jumelles monzygotes incite à admettre une origine génétique du syndrome.

Le syndrome de Cushing apparut chez la malade de GOLDBLATT a été plus précoce, puisque les premiers symptômes apparurent vers l'âge de un an, sous forme d'augmentation pondérale rapide et d'irritabilité : l'enfant à son hospitalisation était obèse, avec une face pléthorique, une éruption acnéiforme, un hirsutisme intéressant la face et le dos, sans stries. Une pyélographie intra-veineuse fut en faveur d'une augmentation de volume de la surrénale droite, et les stéroïdes urinaires furent trouvés très augmentés. Sous le couvert de cortisone, on fit une laparotomie exploratrice, qui montra des surrénales légèrement hypertrophiées et nodulaires ; on excisa la glande gauche et après préparation cortisonique, la droite en un second temps. L'enfant se rétablit et fut bien équilibrée par 20 mg d'acétate de cortisone et un gramme de sel par jour. Un traumatisme grave trois mois plus tard fut bien toléré. Pour GOLDBLATT, c'est là le pre-

mier cas (1958) de surrénalectomie pour syndrome de Cushing chez le nourrisson ; mais le pronostic éloigné reste réservé.

C'est à une hyperplasie surrénalienne qu'il faut attribuer un syndrome d'aldostéronisme primitif chez un garçon de 9 ans dont l'observation a été rapportée par KRETCHMER, en 1959.

L'enfant fut hospitalisé pour une étude de son hypertension, à 20/15 aux extrémités supérieures et inférieures, avec polydipsie et polyurie, hypokaliémie et  $\text{CO}_2$  augmenté dans le sérum, de pH pourtant normal. Cette symptomatologie orienta le diagnostic vers un aldostéronisme primitif, et en effet l'aldostérone urinaire atteignait des taux élevés, alors que les 17-cétostéroïdes et les 17-hydroxystéroïdes étaient normaux. L'enfant fut placé en régime contrôlé de sodium et de potassium et un équilibre quotidien de ces électrolytes a été déterminé et obtenu. Au bout de quatre jours de régime, on a donné 25 mg de cortisone, toutes les 12 heures, ce qui a entraîné une aggravation du déficit potassique et aussi, paradoxalement, sodique, par augmentation de l'élimination urinaire de ces deux ions. Il s'agissait donc bien d'aldostéronisme primitif, et l'on explora la région surrénalienne : la glande gauche, hypertrophiée, fut excisée : histologiquement, il s'agissait de l'hyperplasie de la zone fasciculée, mais une biopsie rénale gauche montra également un processus inflammatoire et un certain degré de fibrose, faisant porter le diagnostic de pyélonéphrite chronique.

Mais l'amélioration de cette surrénalectomie unilatérale fut jugée insuffisante et l'on pratiqua une surrénalectomie subtotalaire à droite, ce qui, après des suites mouve-

mentées assura au malade une vie normale, sans corticothérapie substitutive. On peut admettre ici que l'hypersécrétion d'aldostérone datait de la première enfance.

Des cas de pseudo-hermaphrodisme ont été rapportés à un hypercorticisme de l'enfant. Telle l'observation de ANDREOLI, concernant une petite fille de 12 ans chez qui l'on porte le diagnostic de pseudo-hermaphrodisme par hyperplasie congénitale du cortex surrénal. Il existait en outre, une hypertension à 14/8,5 datant d'au moins trois ans, une excrétion des 17-cétostéroïdes de 19,7 mg, une hypoplasie génitale. L'injection intramusculaire de 30 mg de cortisone par jour a ramené les 17-cétostéroïdes à la normale en 10 jours, mais une augmentation de ceux-ci lorsque la cortisone n'a plus été injectée qu'un jour sur deux. Il s'agit donc vraisemblablement plus d'hyperplasie que de tumeur surrénalienne. Le traitement a été bien toléré, sans effets secondaires ; la puberté s'est faite normalement, avec disparition de l'hirsutisme, seules ont persisté l'hypertrophie clitoridienne et la gravité de la voix. La cortisone ne guérit pas le pseudo-hermaphrodisme, puisque son interruption permet le retour de l'hypercorticisme, mais elle inhibe l'hypersécrétion hypophysaire d'ACTH et représente par conséquent le traitement de choix de ce pseudo-hermaphrodisme surrénalien.

BIRKE a constaté un pseudo-hermaphrodisme féminin par hyperplasie corticosurrénalienne et d'apparition familiale chez trois des six enfants : 15 ans, 12 ans et 8 semaines. L'hyperplasie corticosurrénalienne était congénitale. L'enfant de 8 semaines devait rapi-

dement succomber. Chez les autres enfants, on a constaté une forte élévation des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxycorticostéroïdes, de l'androstérone ; le pregnanetriol a été également très augmenté, avec présence dans les urines de quantités accrues de 11-céto-étiocholanolone et de 11-bêta-hydroxyandrostérone, ainsi que de tétrahydro-S, tétrahydro-cortisone et 11-céto-pregnan-3,17,20-triol, enfin absence d'oestriol. Dans ces hyperplasies corticosurrénaliennes congénitales, il semble que diverses anomalies soient en cause dans les systèmes enzymatiques de la glande, le facteur commun des différentes formes d'hyperplasie paraissant être un trouble dans la formation de l'hydrocortisone à partir de ses précurseurs, avec, en outre, diverses anomalies enzymatiques donnant lieu à différents types d'excrétions anormales des stéroïdes.

HOOFT enfin a rapporté quatre cas de pseudo-hermaphrodisme génétiquement féminin en rapport avec une hyperplasie congénitale du cortex surrénal, et élévation de l'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes.

- V -

## LES HYPERCORTICISMES SECONDAIRES

### A UNE TUMEUR CORTICOSURRENALIENNE

-:-

Adénome bénin, mais parfois aussi tumeur maligne, peuvent chez l'enfant réaliser un hypercorticisme de type Cushing, un syndrome de virilisation.

TURPIN, GAUDART d'ALLAINES et leurs collaborateurs ont rapporté récemment un cas très typique : une petite fille de 5 ans est hospitalisée pour hirsutisme, obésité facio-tronculaire modérée, hypertrophie des organes génitaux externes, en particulier le clitoris, hypertension artérielle, mais croissance somatique relativement lente. Les 17-cétostéroïdes urinaires étaient un peu augmentés, à 4,9 mg/24 heures, alors que les 11-oxystéroïdes étaient pratiquement normaux. On n'a trouvé aucun signe d'hyperactivité hypophysaire ou ovarienne. Un examen radiographique après rétropneumopéritoine montra une surrenale droite hypertrophiée, la glande gauche paraissant normale. L'ablation de l'adénome entraîna un retour à la normale de la tension artérielle, avec disparition de l'obésité, diminution de l'hirsutisme, mais persistance de l'hypertrophie des organes génitaux. Il y eut une croissance rapide, de 14 cm en un an, et un retour à la normale des hormones urinaires. A 10 ans et 8 mois, les premières règles sont apparues, avec un aspect normal pour cet âge. L'enfant est considérée comme complètement guérie.

L'origine surrénalienne du syndrome est ici évidente. L'hypercorticisme qui se produit avant l'âge de 10 ans chez un enfant jusque là normal est le plus souvent dû à une tumeur surrénalienne, généralement maligne. C'est exceptionnellement que la lésion est bénigne comme dans ce cas de TURPIN. La fréquence de la bénignité de la tumeur augmente après l'âge de 10 ans. L'ablation est suivie d'un retour à la normale, somatique et biologique.

C'est également un adénome bénin qui était responsable d'un syndrome de Cushing observé par KRAUSS et KRAINICK chez une petite fille de 18 mois, hospitalisée pour obésité progressive, virilisme modéré, toison pubienne, hypertrophie du clitoris, hypertrichose importante ; les 17-cétostéroïdes urinaires atteignaient un taux de 6 à 8 fois plus élevé que la normale et indiquaient bien qu'il s'agissait d'un virilisme clinique. Mais à l'inverse des Cushing purs, la croissance pondérale, staturale, osseuse est normale, par suite des propriétés cataboliques des androgènes. L'hypertension était également présente, à 16,5/11,5. Les corticoïdes urinaires, la tolérance abaissée au glucose, complétaient le tableau biologique. La tomographie après rétropneumopéritoine révéla une tumeur surrénalienne droite qui fut excisée sous le couvert de la corticothérapie. Il s'agissait d'un adénome bénin, dont l'ablation fut bien tolérée malgré une hypertension artérielle à 24/16 le 2ème jour. Tous les signes, sauf l'hypertrophie clitoridienne, avaient disparu en moins de deux ans. A 5 ans et demi, l'enfant était en parfait état ; c'est là un des rares exemples de syndrome de Cushing de la petite enfance opéré avec succès par l'ablation d'une tumeur surrénalienne.

Le pronostic est évidemment moins favorable lorsque l'hypercorticisme est dû à une tumeur maligne de la surrénale.

M. BERNHEIM et P. WERTHEIMER ont observé trois cas d'hypercorticisme de l'enfant :

. Chez une fille de 17 mois, une hypertrophie du clitoris et une toison pubienne existaient à la naissance. Son hyperfonction corticosurrénalienne, réalisant un syndrome de Cushing, fut rapportée à une grosse tumeur basophile maligne de la surrénale droite, peut-être d'origine intra-utérine. L'enfant mourut le lendemain de l'intervention.

. Le second cas concerne un garçon d'un an avec macrogénitosomie par tumeur maligne corticale, du volume d'un pamplemousse.

L'enfant mourut au 9ème jour. Ce n'est qu'à partir de l'âge de 9 mois que les symptômes étaient apparus.

. Le troisième cas, enfin, concerne le virilisme d'une petite fille de 6 ans et demi, présentant des céphalées, une frilosité, une irritabilité psychique, une hyperglycémie et une élévation des 17-cétostéroïdes urinaires ; l'ablation de la tumeur supprima tous ces symptômes, sauf l'hypertrophie du clitoris et la toison pubienne.

BERNHEIM insiste sur les caractères de ces tumeurs corticosurrénaliennes de l'enfance : leur grande malignité, leur capacité à sécréter à la fois des hormones métaboliques et des hormones sexuelles. La nature histologique n'explique pas la diversité des syndromes biocliniques provoqués par les tumeurs.

C'est encore une tumeur corticale maligne,

qui, chez une petite fille de 3 mois et demi vue par GUIN et GILBERT déterminait un syndrome de Cushing : obésité remontant à six semaines éruption eczématiforme et acnéiforme, sur les joues, faciès lunaire, sans anomalies des organes génitaux externes ni pilosité. Cependant, on trouva un hirsutisme au niveau de la lèvre supérieure, un abdomen distendu par une hépatomégalie à laquelle se fixait une masse dure, perceptible à droite de l'ombilic, enfin, une ostéoporose intense généralisée à tout le squelette.

La laparotomie révéla une tumeur à la place de la surrénale droite, tumeur qui fut excisée : histologiquement, c'était un cancer cortical.

L'enfant mourut au 4ème jour post-opératoire.

GUIN a réuni 28 cas de cancer corticosurrénal avec syndrome de Cushing chez des enfants de moins de 14 ans, l'observation présentée concernant le plus jeune âge signalé dans la littérature ; à noter que la mère de cet enfant était diabétique.

Sur les 29 cas ainsi signalés, 20 concernent des filles et 9 des garçons. 18 malades ont succombé, 17 ont été autopsiés. Neuf malades ont été opérés. Le diagnostic de cancer corticosurrénalien doit se fonder sur des taux constamment élevés des 17-hydroxycorticostéroïdes dans le plasma et l'urine, et des 17-cétostéroïdes urinaires après épreuve à l'ACTH.

Nous citerons enfin le cas de JACKSON et ZILBERG, qui rappellent que l'hyperactivité corticosurrénale peut provoquer chez l'enfant deux syndromes distincts, le syndrome adrénogénital par excès d'androgènes, et qui lui-même se manifeste de trois façons différentes :

- Le pseudo-hermaphrodisme et la virilisation chez la fille,

- La précocité isosexuelle chez le garçon,

- L'excès de glycostéroïdes donne lieu au syndrome de Cushing sans masculinisation.

JACKSON a rapporté un cas mixte associant le syndrome de Cushing et le syndrome adrénogénital chez une petite fille de 2 ans et demi ; depuis l'âge d'un an on a noté une augmentation pondérale rapide et une apparition de toison pubienne et axillaire, l'enfant présente le faciès lunaire caractéristique, et des signes de virilisme, un aspect pléthorique, une hypertrophie du clitoris, sans développement mammaire. Le squelette est normal, sans ostéoporose, la fonction rénale est non perturbée, mais sur les clichés, le rein gauche est comprimé par une masse supérieure à lui. L'excrétion urinaire des 17-cétostéroïdes des 24 heures est de 39 mg, les stéroïdes 17-cétogéniques de 11,6 mg et d'aldostérone de 75 mg alors que les taux normaux sont pour ces trois excrétions de 2 mg, 3 mg et 10 mg respectivement. La malade reçoit 50 mg de cortisone, puis subit une surrénalectomie gauche, qui est suivie d'une chute tensionnelle de 14/9 à 10/7 et en 12 semaines d'une perte pondérale de 3,500 kg, avec disparition de l'aspect pléthorique, atténuation de l'éruption cutanée et régression du clitoris ; mais l'hirsutisme persiste bien que les 17-cétostéroïdes soient tombés à 1 mg / 24 heures. Sept mois après l'intervention, tout était rentré dans l'ordre. L'avenir reste évidemment réservé.

- VI -

CONCLUSIONS

-:-

I. Si les divers tableaux cliniques provoqués par une hyperfonction de la corticosurrénale chez l'enfant sont connus et décrits depuis longtemps déjà, leur véritable cause n'a pu être établie que depuis que l'on dispose de méthodes biologiques et chimiques de dosages et d'exploration fonctionnelle précisant les modifications quantitatives et qualitatives de la sécrétion hormonale de la glande.

II. Du point de vue étiologique, et donc thérapeutique, des formes diverses d'hypercorticisme ont été précisées chez l'enfant :

- hypercorticismes fonctionnels, spontanés, métaboliques, sans lésions organiques décelables,

- hypercorticismes d'origine centrale, qui en dehors du classique adénome hypophysaire, peuvent relever d'atteintes plus diffuses, telles que syndrome méningé toxique ou infectieux, perturbations métaboliques au cours du traitement chimiothérapique (I N H) de la tuberculose,

- hypercorticismes secondaires à une lésion corticosurrénale, hyperplasie diffuse, adénome bénin, ou cancer.

III. Du point de vue bioclinique, on peut voir se réaliser un véritable syndrome de Cushing, un état de virilisation, ou de pseudo-hermaphrodisme.

IV. Les acquisitions faites dans le domaine de la chirurgie, de l'anesthésie-réanimation, de la corticothérapie péri-opératoire, ont permis de traiter ces hypercorticismes de l'enfant par l'ablation plus ou moins étendue de surrénales hyperactives, avec des guérisons complètes. Dans le cas d'une tumeur maligne, le pronostic est évidemment sombre. Dans les lésions diffuses ou bénignes, par contre, le développement somatique et génital de l'enfant a pu évoluer de façon satisfaisante tandis que disparaissaient, progressivement, les symptômes pathologiques. Et puisque maintenant nous disposons des moyens de traiter les hypercorticismes de l'enfant, il faut tout mettre en oeuvre pour les diagnostiquer précocement, et rétablir une fonction hormonale dans ses limites physiologiques.

-:-

|                      |                  |
|----------------------|------------------|
| Vu :                 | Vu :             |
| Le Président :       | Le Doyen :       |
| Signé : JULIEN MARIE | Signé : L. BINET |

Vu et Permis d'Imprimer.  
Le Recteur de l'Académie de Paris :  
Signé : JEAN SARRAILH.

- VII -

BIBLIOGRAPHIE

-:-

C. ANDREOLI

La cortisone dans le traitement du  
pseudo-hermaphrodisme féminin  
Minerva Med. XLV pages 1117-1128,  
25 avril 1954

M. BERNHEIM, P. WERTHEIMER, P. GUINET

Syndromes d'hyperfonction cortico-  
surrénale provoqués par des tumeurs  
chez l'enfant  
Semaine des Hôpitaux de Paris, XXX  
pages 2597-2604, 25 juin 1954

G. BIRKE, E. DICZFALUSY, L.O. PLANTIN

Familial congenital hyperplasia of  
the adrenal-cortex  
Acta endocrinol XXIX pages 55-69  
sept. 1958

H. BRICAIRE, R. THIBIER, J.N. VIVIEN,

A. PESANT, A. LEPEUPLE

Syndrome d'hypercorticisme surréna-  
lien au cours du traitement chimio-  
antibiotique de la tuberculose pul-  
monaire  
Presse méd. LXVIII pages 515-518  
19 mars 1960

H. CHEVAT, J.L. MERLEN, R. SAUVAGET

Syndrome de Cushing post-ourlien  
Soc. Méd. Militaire Française, 12  
mars 1953

L. de GENNES, H. BRICAIRE, L. MOREAU  
Insuffisances surrénales infra-  
cliniques ou frustes  
Presse Médicale LXVII, pages 619-  
622, 28 mars 1959

M. DESIGNOLLE  
Contribution à l'étude des obési-  
tés avec hypercorticisme à l'époque  
de la puberté et de la post-puberté  
Thèse de Paris, 1959

GILBERT-DREYFUS, J.C. SAVOIE, J. SE-  
BAOUN, F. DRAY, Y. ADAM, R. RAPAPPORT  
A. CHABAUD  
Etude d'un cas d'hypercorticisme  
congénital par anomalie de la 11-  
bêta hydroxylase  
Soc. d'Endocrinologie, 14 mai 1959

E. GOLDBLATT, A.H. SNAITH  
A case of Cushing's syndrome in an  
infant  
Arch. Dis. Child. XXXIII pages 540-  
542 déc. 1958

G.H. HOOFT, H. Van WINCKEL  
Cushing's syndrome in children  
associated with adrenal cortical  
carcinoma : a case report with  
review of the literature  
Am. Journ. Dis. Child. XCII, pages  
297-307, sept. 1956

C. HOOFT, H. Van WINCKEL  
Hyperplasie congénitale des surré-  
nales. A propos de quatre cas  
Acta Paed. Begle IX pages  
242-259, 1955

W.P.U. JACKSON, B. ZILBERG, B. LEWIS, D. MAC-  
KENZIE

Cushing's syndrom in childhood : re-  
port of case of adrenocortical carci-  
noma with excessive aldosterone pro-  
duction

Brit. Med. Journ. II pages 130-132

19 juill. 1958

JULIEN-MARIE, H. BRICAIRE, J. SALET

Hypercorticisme métabolique spontané  
acquis (maladie de Cushing) chez un  
garçon de 7 ans

Bull. Méd Soc. Méd. Hôpitaux Paris,

22 fév. 1957

H. KRAUSS, H. KRAINICK

Cushing syndrome in an 18-month old  
girl

German Med. Monthly III pages 107-109

avril 1958

N. KRETCHMER, A. DICKINSON, HM MAC NAMARA,

R. KARL

Primary aldosteronism in a 9-years  
old child

Pediatrics XIII pages 1115-1124, juin  
1959

R. PIERRET, J. SAMAILLE, G. FONTAINE, J. CAF-  
FIER, Ch. GERIN

L'hypercorticisme fonctionnel de l'en-  
fant (A propos d'une observation)

Soc. Méd. Nord, 23 avril 1955

A. PRADER

Syndromes surrénocorticaux chez l'en-  
fant

Schweiz. Med. Woch. LXXXVI pages 289-  
1956

R. SACREZ, S. WEINER, A. BICHINI, NICOLAS  
Syndrome de Cushing chez un garçon  
de 12 ans  
Soc. Péd. Est 5 juillet 1952

N.G. SCHNEEBERG, A. STEINBERG, MM MALEN  
Congenital virilizing adrenal hyper-  
plasia in identical twins  
Journ. Clin. Endocrinol. XIX, pa-  
ges 203-212, fév. 1959

R.J. SLATER, D.W. GEIGER, J. LEESON, A.G.  
GORNALL  
Aldosteronism and hypertension.  
The influence of complete adrenalect-  
omy upon essential hypertension in  
a child  
Pediatrics XIII pages 1125-1135, 1959

R. TURPIN, F. GAUDART d'ALLAINES, R. GORIN,  
P. THIBAUT  
Hypercorticisme chez les enfants,  
par adénome corticosurrénal, étude  
d'un cas avec guérison post-opératoire  
persistant depuis six ans  
Semaine des Hôp. Paris XXXIV, pages  
210-220, 24 janvier 1958

J. WEILL, J. BERNFELD  
Les syndromes de para-Cushing chez les  
enfants obèses  
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,  
pages 606 1950

J. WEILL, J. BERNFELD  
Les hypercorticismes fonctionnels de  
l'enfant  
VIIIème Congrès Intern. Pédiatrie  
Copenhague Juillet 1956

TABLE DES MATIERES

-:-

|                                                                             | Pages |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------|
| I. Introduction                                                             | 15    |
| II. Les hypercorticismes fonctionnels                                       | 21    |
| III. Les hypercorticismes d'origine centrale                                | 25    |
| IV. Les hypercorticismes secondaires à une hyperplasie corticosurrénalienne | 30    |
| V. Les hypercorticismes secondaires à une tumeur corticosurrénalienne       | 35    |
| adénome bénin                                                               | 35    |
| cancer                                                                      | 37    |
| VI. Conclusions                                                             | 40    |
| VII. Bibliographie                                                          | 42    |

-:-

## SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--





